

На правах рукописи

**УСМАНОВА ГУЛЬНАЗ ШАМИЛЕВНА**

**ПОЛИЯДЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ КОБАЛЬТА (II) И МЕДИ (II) С  
ГИПЕРРАЗВЕТВЛЕННЫМИ ПОЛИЭФИРОПОЛИКАРБОНОВЫМИ  
КИСЛОТАМИ**

02.00.01 – неорганическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Казань – 2011**

Работа выполнена на кафедре неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

**Научный руководитель:**

кандидат химических наук, доцент  
**Кутырева Марианна Петровна**

**Официальные оппоненты:**

доктор химических наук, профессор  
**Половняк Валентин Константинович**

кандидат химических наук, доцент  
**Гарифзянов Айрат Ризванович**

**Ведущая организация:**

ГОУ	ВПО	«Ивановский
государственный		химико-
технологический		университет»
(г. Иваново)		

Защита состоится «14» апреля 2011 г. в 14 час. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.081.03 при Казанском (Приволжском) федеральном университете по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова КФУ, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского (Приволжского) федерального университета.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, ФГАОУВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», научная часть.

Автореферат разослан «    » марта 2011 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 212.081.03

кандидат химических наук, доцент

М.А. Казымова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Разработка методов получения, изучение строения и физико-химических свойств макромолекулярных металлохелатов является одним из актуальных и фундаментальных научных направлений современной координационной химии, которое неразрывно связано с реализацией инновационных химических технологий. В этом плане особый интерес представляют координационные свойства полидентатных лигандов на основе гиперразветвленных полимеров, наноразмерность и полифункциональность которых обуславливает несомненную привлекательность данных реагентов в плане направленного синтеза веществ с заданными координационными свойствами. Гиперразветвленные полиэфиополиолы Boltorn серии Н нетоксичны, обладают широким спектром генераций, термической стабильностью, возможностью дополнительной модификации платформы с последующим получением соединений с программируемым набором свойств и характеристик. Комплексные соединения полиэфиополиолов Boltorn Н и их функционализированных производных с ионами металлов практически не известны. В то же время выявление закономерностей комплексообразования ионов металлов с гиперразветвленными функционализированными полиэфиополиолами и целенаправленный синтез металлополимерных комплексов позволяют получить новые вещества, обладающие полезными свойствами.

**Целью работы** является синтез, установление строения и оценка свойств полядерных комплексов гиперразветвленных полиэфиополикарбоновых кислот с ионами  $\text{Co(II)}$  и  $\text{Cu(II)}$ .

### **Научная новизна:**

- Модификацией платформы гиперразветвленных полиэфиополиолов Boltorn Н второй и третьей генераций ангидридами дикарбоновых кислот синтезированы полидентатные гиперразветвленные полиэфиополикарбоновые кислоты, содержащие фрагменты пропионовой и акриловой кислот в терминальном положении. Выявлены закономерности влияния природы функционализирующего реагента, генерации исходного полиэфиополиола и режима синтеза на степень функционализации и термическую стабильность полученных соединений. На основании данных рН-метрического титрования с использованием метода математического моделирования впервые определены константы и описаны процессы ионизации гиперразветвленных полиэфиополикарбоновых кислот второй генерации.
- Впервые на основе полидентатных гиперразветвленных полиэфиополикарбоновых кислот второй и третьей генерации получены и охарактеризованы методами элементного анализа, ИК, ЯМР, УФ спектроскопии, методом ЭПР полядерные полиэфиополикарбоксилаты

Co(II) и Cu(II), оценены их физико-химические характеристики, в том числе термическая устойчивость, размеры частиц и морфология поверхности.

- На основании данных ИК, ЯМР спектроскопии, данных метода ЭПР предложены варианты строения координационного узла в синтезированных гиперразветвленных полиэфирополикарбоксилатах Co(II) и Cu(II). Координационные полиэдры во всех гиперразветвленных металлокарбоксилатах кобальта (II) и меди (II) имеют октаэдрическую симметрию с монодентатной и хелатной координацией иона Co(II) и бидентатно-мостиковой и хелатной координацией иона Cu(II).
- Выявлены факторы, определяющие состав и устойчивость полиэфирополикарбоксилатов Co(II) и Cu(II) в растворах. Показано, что прочность полученных полиядерных макрокомплексов с гиперразветвленными полиэфирокарбоксилатами намного превышает прочность низкомолекулярных ацетатных комплексов, а разнообразие форм и устойчивость комплексов определяются природой терминальных карбоксильных фрагментов и степенью функционализации платформы полиэфира. В случае гиперразветвленных полиэфирокарбоксилатов меди (II) в растворе при увеличении концентрации ионов металла впервые обнаружен эффект «карбоксилатного сдвига» с переходом от хелатной к бидентатно-мостиковой координации.
- Систематически изучена биохимическая активность гиперразветвленных полиэфирополиолов, полиэфирополикарбоновых кислот и полиэфирополикарбоксилатов кобальта (II) и меди (II) по отношению к протеиназе *Candida albicans*. Впервые оценены параметры специфического связывания и кинетические параметры ферментативной реакции (максимальная скорость, константа Михаэлиса) в присутствии гиперразветвленных полиядерных металлокарбоксилатов.

#### **Практическая значимость:**

- Показана принципиальная возможность использования гиперразветвленных полиэфирополиолов, полиэфирополикарбоновых кислот и полиядерных полиэфирополикарбоксилатов Co(II) и Cu(II) в управлении каталитической активностью индуцируемой аспарагиновой протеиназы *Candida albicans*, определяющей уровень патогенности штаммов *Candida*. Максимальный эффект ингибирования наблюдается для гиперразветвленного полиэфирополиола третьей генерации и полиэфирополикарбоновых кислот второй генерации, содержащих 12-14 фрагментов пропионовой кислоты.
- Показано, что ингибирующая активность гиперразветвленных полиэфирополикарбоксилатов кобальта (II) и меди (II) определяется генерацией платформы полиэфира, природой металла, природой и количеством карбоксильных фрагментов. Максимальной ингибирующей активностью обладают металлокарбоксилаты кобальта с

гиперразветвленными предельными полиэфирополикарбоновыми кислотами второй генерации.

- Впервые оценена фунгицидная активность и грибоустойчивость полиэфирополиолов, полиэфирополикарбоновых кислот и их полиядерных металлокомплексов с ионами Co(II) и Cu(II) к штаммам *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* и *Candida krusei*. Установлено, что максимальной антикандидозной активностью и активностью к плесневым грибам *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Rhodotorula mucilaginosa* (*rubra*) обладает полиэфирополикарбоксилат кобальта (II) на основе гиперразветвленного полиэфира второй генерации, содержащего 14 фрагментов пропионовой кислоты.
- Таким образом, обоснована и доказана перспективность использования полимерметаллических комплексов Co(II) и Cu(II) с гиперразветвленными полиэфирополикарбоновыми кислотами на основе Boltorn H второй генерации в качестве активных веществ антимикотических фармпрепаратов.

**Личный вклад автора.** Все экспериментальные результаты, представленные в диссертации, получены лично автором. Кроме того, ею разработаны методики синтеза гиперразветвленных полиэфирополикарбоновых кислот и их полиядерных комплексов с ионами кобальта (II) и меди (II). Автор так же принимал участие в обработке и обсуждении полученных результатов.

**Апробация работы.** Материалы диссертации докладывались и обсуждались на II Международном форуме «Аналитика и Аналитики» (г. Воронеж, 2008); Всероссийской конференции с международным участием «Полифункциональные наноматериалы и нанотехнологии» (г. Томск, 2008); XXIV Международной Чугаевской конференции по координационной химии (г. Санкт-Петербург, 2009); XVI Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (г. Йошкар-Ола, 2009); X Международной конференции по химии и физикохимии олигомеров (г. Волгоград, 2009); Всероссийской конференции с международным участием «Аналитика России» (г. Краснодар, 2009); IX Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века» (г. Казань, 2009); XX Российской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Екатеринбург, 2010); XVII Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (г. Йошкар-Ола, 2010); XVII Совещании по электрохимии органических соединений с международным участием (г. Тамбов, 2010).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 17 работ. Из них 5 статей (четыре из них включены в перечень ВАК) и 12 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

**Работа является** частью исследований по основному научному направлению Химического института им. А.М. Бутлерова «Строение,

реакционная способность и практически полезные свойства органических, элементоорганических и координационных соединений». Работа выполнена при поддержке грантов программы «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» («УМНИК») Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере при поддержке Федерального агентства по науке инновациям и Федерального агентства по образованию № 6637р/8720 «Разработка способов синтеза полидентатных наноплатформ на основе Boltorn «Н» модифицированных карбоксильными группами» и программы Инвестиционно-венчурного фонда Республики Татарстан и Академии наук Республики Татарстан «Пятьдесят лучших инновационных идей для Республики Татарстан» в номинации «Наноимпульс» «Биофильные макрокомплексы на основе координационно активных наноплатформ и наноконтейнеров полиэфирополиолов как активная часть противогрибковых препаратов».

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 201 странице, содержит 18 таблиц, 59 рисунков, 3 схемы и 213 библиографических ссылок. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка литературы и приложения (8 таблиц, 27 рисунков).

Автор выражает благодарность научному руководителю кандидату химических наук доценту Кутыревой М.П. за помощь в работе и доктору химических наук профессору Улаховичу Н.А., принимавшему участие в обсуждении результатов работы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **главе 1** (*Литературный обзор*) содержатся сведения о строении и физико-химических свойствах гиперразветвленных полиэфирополиолов Boltorn Н, методах их функционализации координирующими группировками. Внимание уделено также функционализированным гиперразветвленным полимерам, содержащим ионы переходных металлов, в том числе наночастицам металлов в составе гиперразветвленных полиэфирополиолов. Рассмотрены области применения гиперразветвленных полиэфирополиолов и их функционализированных производных.

В **главе 2** в соответствии с поставленной целью обозначены задачи исследования, представлены объекты исследования, условия эксперимента, методики приготовления растворов, методики синтеза гиперразветвленных полиэфирополикарбоновых кислот и их комплексов с ионами  $\text{Co(II)}$  и  $\text{Cu(II)}$ . В данном разделе приведены характеристики используемой в работе аппаратуры и методов исследования: рН-метрического титрования, ЯМР спектроскопии в растворе и твердой фазе на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , УФ и ИК спектроскопии, ЭПР, циклической вольтамперометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии в эксклюзионном варианте, сканирующей электронной микроскопии, атомной силовой микроскопии, элементного анализа,

совмещенной термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии, динамического светорассеяния.

**Глава 3** содержит экспериментальные данные и обсуждение полученных результатов. Приведено описание методик синтеза гиперразветвленных полиэфиropоликарбоновых кислот. В качестве прекурсоров для синтеза наноразмерных функционализированных полиэфиров были использованы коммерческие гиперразветвленные полиэфиropолиолы второй и третьей генераций Boltorn H20 и H30, синтезированные на основе мономера 2,2-диметилпропионовой кислоты и этоксилированного пентаэритрита в качестве ядра (рис. 1).

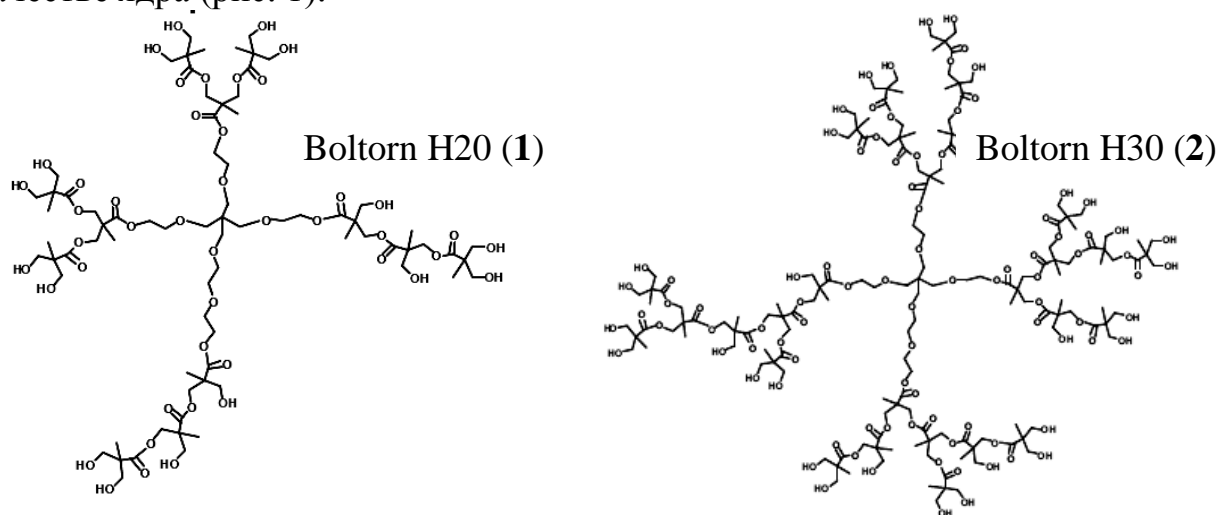
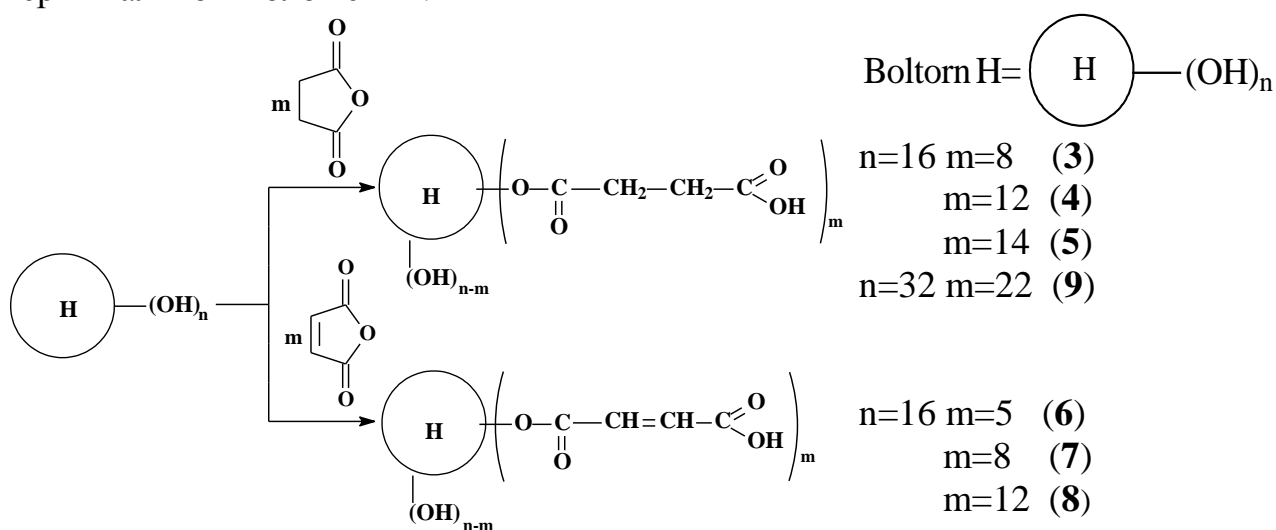


Рис. 1. Структура гиперразветвленных полиэфиropолиолов Boltorn H20 (1) и Boltorn H30 (2).

Модификацией платформы гиперразветвленных полиэфиropолиолов Boltorn H второй и третьей генераций ангидридами дикарбоновых кислот - синтезированы полидентатные гиперразветвленные полиэфиropоликарбоновые кислоты, содержащие фрагменты пропионовой и акриловой кислот в терминальном положении:



Состав и строение синтезированных гиперразветвленных полиэфиополиокислот установлены методами ИК спектроскопии, ЯМР спектроскопии на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  в растворе и в твердом теле. Степень функционализации определена потенциометрическим титрованием и гель-проникающей хроматографией.

В спектре  $^1\text{H}$  полиэфира с введенными фрагментами пропионовой кислоты появляется дополнительный сигнал при  $\delta$  2.59 м.д., соответствующий резонансной частоте протонов этиленового фрагмента  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ . Введение фрагментов акриловой кислоты сопровождается появлением в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  интенсивного сигнала этенильных протонов  $-\text{CH}=\text{CH}-$  при резонансной частоте 6.4 м.д.

Значения процентного содержания карбоксильных групп и кислотных чисел в гиперразветвленных полиэфиополиокислотах представлены в табл. 1. Степень функционализации малеиновым ангидридом ниже, чем янтарным, и составляет 75% (для соединения 1). Степень функционализации повышается при использовании предварительного нагрева полиэфиополиола без растворителя до 140 °С. Дальнейшая реакция с ангидридом проводится при температуре 100 °С. Повышение генерации исходного полиэфиополиола с G2 (Boltorn H20) до G3 (Boltorn H30) приводит к понижению степени функционализации в реакциях с янтарным ангидридом с 87.5% до 69 %.

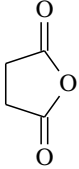
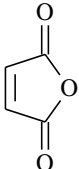
Таблица 1. Кислотное число (КЧ) и процентное содержание карбоксильных групп (COOH, %) в полиэфиополикарбоновых кислотах H20-(R)<sub>m</sub> и H30-(R)<sub>m</sub>, (n=3, p=0.95).

Исходное соед.	R	КЧ	COOH, %	m	№ соед.
H20	OC(O)CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> COOH	138±5	10.68±0.05	8	<b>3</b>
		196±5	16.02±0.04	12	<b>4</b>
		241±6	19.50±0.03	14	<b>5</b>
	OC(O)CH=CHCOOH	86±2	6.90±0.01	5	<b>6</b>
		138±5	10.74±0.02	8	<b>7</b>
		191±6	15.36±0.06	12	<b>8</b>
H30	OC(O)CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> COOH	179±5	14.39±0.03	22	<b>9</b>

Методом гель-проникающей хроматографии изучены параметры молекулярно-массового распределения полиэфиополиола Boltorn H20 и полиэфиополиокислот с 14 фрагментами пропионовой и 12 фрагментами акриловой кислот (табл. 2).



Таблица 2. Характеристики гиперразветвленных полиэфиropолиола Boltorn H20 и полиэфиropоликарбоновых кислот второй генерации ( $f\%$  - степень функционализации).

№ соед.	Реагент	$M_w$ теор., г/моль	$M_w$ ГПХ, г/моль	$M_n$ ГПХ, г/моль	$\frac{M_w}{M_n}$	$f\%$ титр.	$f\%$ ГПХ	$f\%$ ЯМР
1	-	1747	1737	914.2	1.90	-	-	-
5		3147	3138	1925.2	1.63	87.5	86.3	88.1
8		2924	5900 димер	3907 димер	1.51	75	75.9	74.8

Значения  $f\%$ , определенные методами титрования, гель-проникающей хроматографии и ЯМР-спектроскопии, очень близки.

**Кисотно-основные характеристики полиэфиropоликарбоновых кислот.** Ионизация поликислот на основе гиперразветвленных полиэфиров Boltorn H практически не изучена. Для определения  $pK$  использовали рН-метрическое титрование 50% водно-ацетоновым раствором NaOH. Графики зависимости функции Бьеррума от рН приведены на рис. 2.

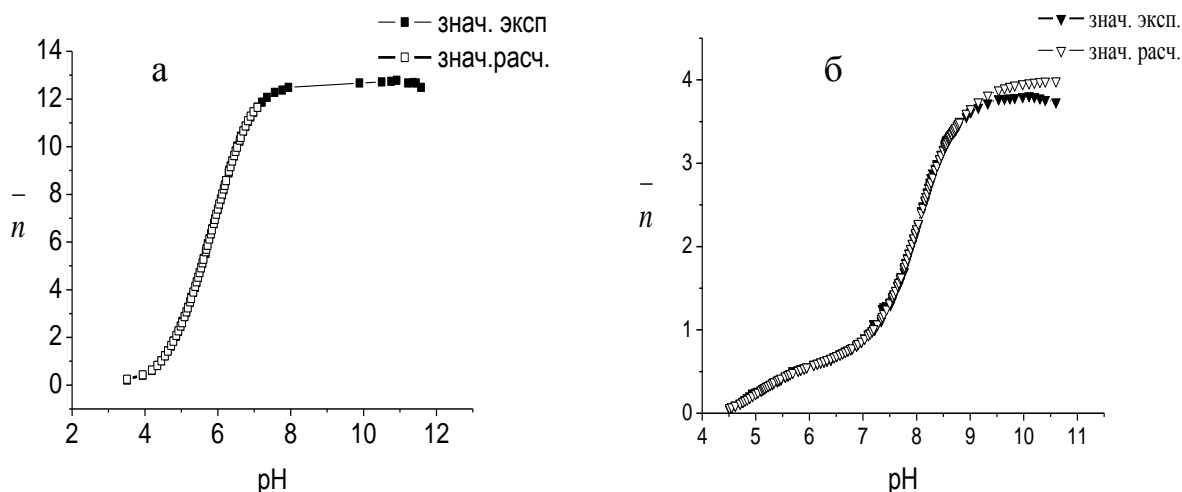


Рис. 2. Зависимости функции Бьеррума от рН для соединений 5 (а) и 6 (б).

Способность к депротонированию уменьшается с ростом степени функционализации исходной платформы гиперразветвленного полиэфира, с

увеличением генерации и при смене фрагмента пропионовой кислоты на фрагмент акриловой кислоты (табл. 3).

Таблица 3. Константы депротонирования гиперразветвленных полиэфиополикарбоновых кислот в 50% ацетоне ( $n=3$ ,  $p=0.95$ ).

Исходное соединение	R	№ соед.	pK	$\bar{n}$
<b>1</b>	$(OC(O)(CH_2-CH_2COOH))_{12}$	<b>4</b>	$5.55 \pm 0.05$	10
	$(OC(O)(CH_2-CH_2COOH))_{14}$	<b>5</b>	$5.92 \pm 0.06$	12
	$(OC(O)(CH=CHCOOH))_5$	<b>6</b>	$8.71 \pm 0.04$	3.8
	$(OC(O)(CH=CHCOOH))_{12}$	<b>8</b>	$8.99 \pm 0.05$	10
<b>2</b>	$(OC(O)(CH_2-CH_2COOH))_{22}$	<b>9</b>	$7.85 \pm 0.03$	18

Математическое моделирование равновесий процессов ступенчатой диссоциации по программе CPESSP позволило детализировать процессы ионизации некоторых соединений.

Для полиэфиополикарбоновой кислоты, содержащей 5 акрилатных фрагментов (**6**), ионизация происходит ступенчато с предварительным образованием ассоциатов в области  $pH=1-7$  за счет ион-дипольного взаимодействия макромолекул (рис. 3а, табл. 4).

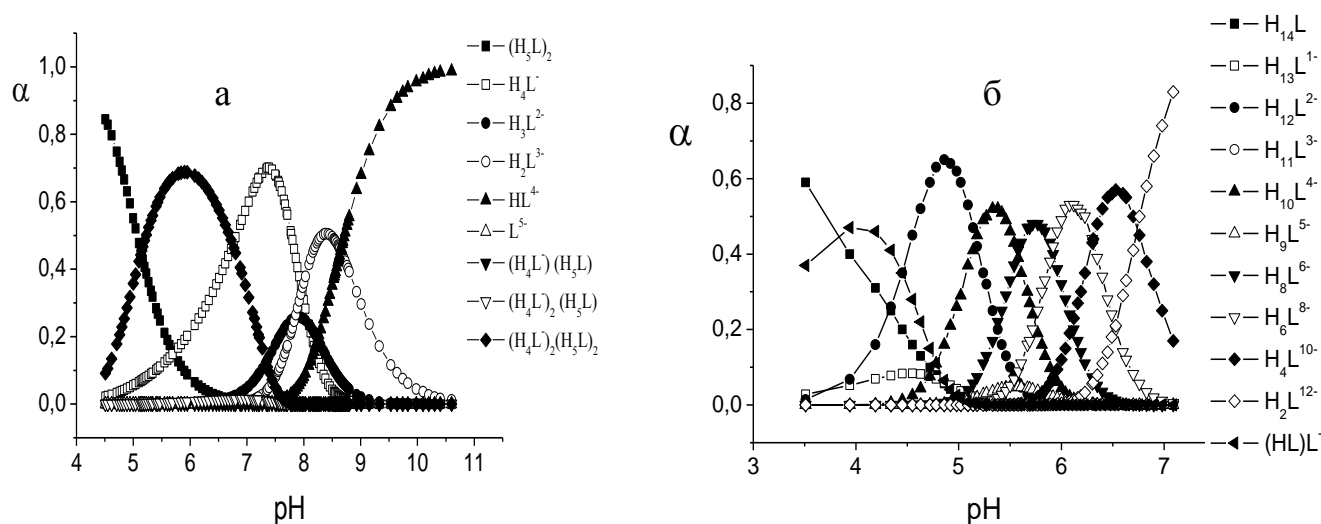


Рис. 3. Распределение долей накопления ионизированных форм соединений **6** (а) и **5** (б) в зависимости от pH.

Таблица 4. Схемы значимых равновесий, константы ступенчатой ионизации, размеры ионизированных форм (d) соединения **6** в 50% ацетоне.

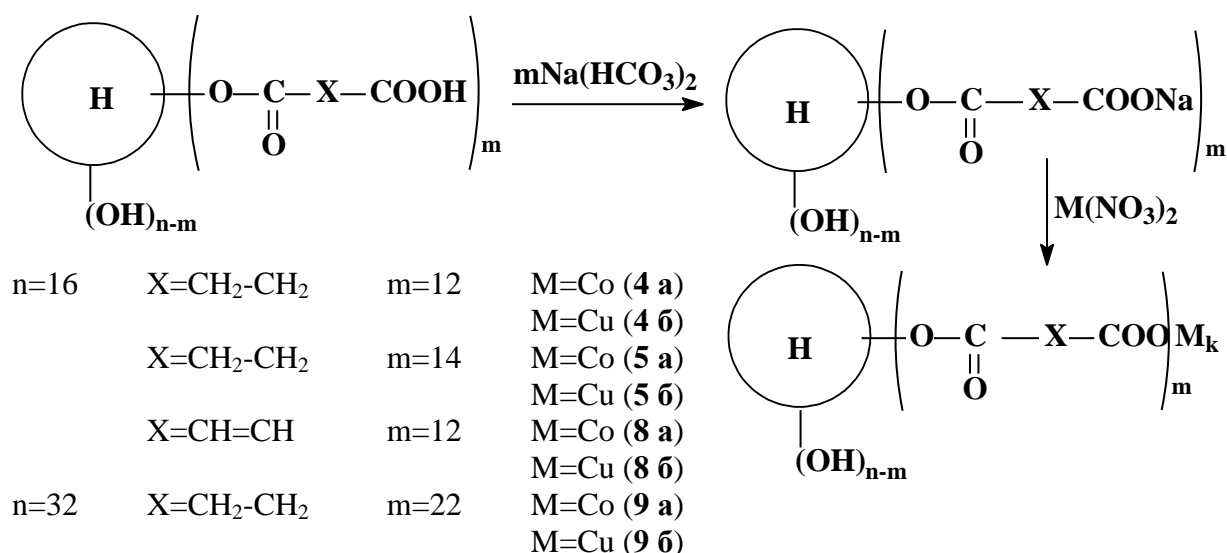
pH	Равновесия	pK	Доля накопления, %	d, нм
4.55	$H_5L + H_5L \rightleftharpoons (H_5L)_2$	4.84±0.03	84.41	-
5.90	$4H_5L \rightleftharpoons (H_4L^-)_2(H_5L)_2 + 2H^+$	-2.25±0.02	68.52	725.1
5.95	$2H_5L \rightleftharpoons (H_5L)(H_4L^-) + H^+$	6.99±0.04	$1.14 \times 10^{-5}$	-
6.91	$3H_5L \rightleftharpoons (H_4L^-)_2(H_5L) + 2H^+$	3.95±0.02	1.45	585.3
7.36	$H_5L \rightleftharpoons H_4L^- + H^+$	4.80±0.03	70.05	40.50
7.89	$H_5L \rightleftharpoons H_3L^{2-} + 2H^+$	12.89±0.04	25.78	38.81
8.38	$H_5L \rightleftharpoons H_2L^{3-} + 3H^+$	20.74±0.07	50.05	35.25
10.6	$H_5L \rightleftharpoons HL^{4-} + 4H^+$	29.39±0.06	98.76	31.81
10.6	$H_5L \rightleftharpoons L^{5-} + 5H^+$	45.07±0.08	$7.18 \times 10^{-4}$	-

Для полиэфиополикарбоновой кислоты, содержащей 14 пропионатных фрагментов (**5**), в области pH=3-4 существует один ассоциат состава  $(H_{14}L)(H_{13}L^-)$  (рис 3б, табл. 5). Ионизация происходит блочно с последовательным отщеплением двух протонов с каждого ветвления. При этом два кислотных фрагмента, расположенных в линейном положении, не титруются.

Таблица 5. Схемы значимых равновесий, константы ступенчатой ионизации соединения **6** в 50% ацетоне.

pH	Равновесия	pK	Доля накопления, %
3.94	$2H_{14}L \rightleftharpoons (H_{14}L)(H_{13}L^-) + H^+$	1.71±0.01	47.11
4.55	$H_{14}L \rightleftharpoons H_{13}L^- + H^+$	4.83±0.02	83.94
4.92	$H_{14}L \rightleftharpoons H_{12}L^{2-} + 2H^+$	8.65±0.06	64.34
5.33	$H_{14}L \rightleftharpoons H_{10}L^{4-} + 4H^+$	18.99±0.05	52.11
5.72	$H_{14}L \rightleftharpoons H_8L^{6-} + 6H^+$	25.18±0.08	48.17
6.12	$H_{14}L \rightleftharpoons H_6L^{8-} + 8H^+$	30.14±0.06	53.42
6.53	$H_{14}L \rightleftharpoons H_4L^{10-} + 10H^+$	54.56±0.09	57.04
7.09	$H_{14}L \rightleftharpoons H_2L^{12-} + 12H^+$	68.05±0.09	82.86

**Синтез, физико-химические характеристики и устойчивость полиядерных гиперразветвленных полиэфиополикарбоксилатов Co(II) и Cu(II).** Разработаны методики синтеза полиядерных комплексов Co(II) и Cu(II) с гиперразветвленными полиэфиополикарбоновыми кислотами:



В диапазоне температур 30 - 250 °С термическая устойчивость комплексов меди (II) возрастает с увеличением содержания ионов металла, степени функционализации и ростом генерации платформы исходного полиэфирополиола.

*Спектральные исследования комплексообразования полиидентатных гиперразветвленных полиэфирополикарбоновых кислот с ионами  $Co(II)$  и  $Cu(II)$ .* В ИК спектрах наблюдаются химические сдвиги полос валентных колебаний диссоциированной карбоксильной группы, соответствующие образованию хелатных структур. Дополнительное расщепление высокочастотных асимметрических колебаний ионизированной карбоксильной группы указывает на их октаэдрическое расположение (рис. 4).

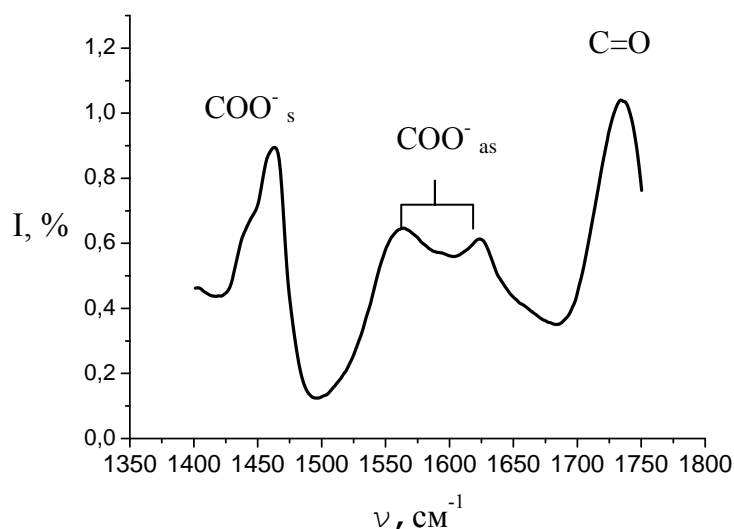


Рис. 4. ИК-спектр соединения **56**.

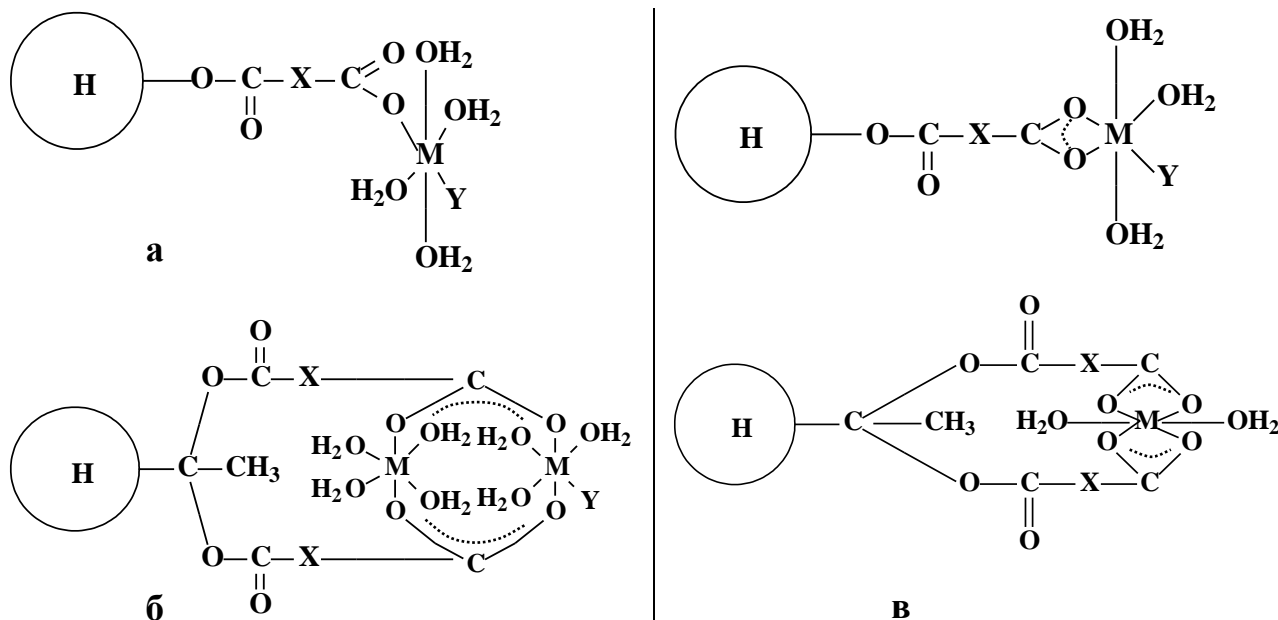
В табл. 6 представлены параметры ИК спектров синтезированных металлополимерных комплексов. По величине разности между частотами

асимметрических и симметричных колебаний карбоксильной группы можно сделать выводы о типе координации центрального атома. Для монодентатных комплексов разность  $\Delta\nu = \nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$  в ИК спектрах заметно больше, чем для ионных соединений ( $\Delta\nu = 164\text{--}171 \text{ см}^{-1}$ ). А для бидентатных комплексов значения  $\Delta\nu$  значительно меньше указанной величины.

Таблица 6. Параметры ИК спектров гиперразветвленных гиперразветвленных металлокарбоксилатов Co(II) и Cu(II) и возможные типы координации иона металла.

№ соединения	M	$\nu(\text{C=O})$ , $\text{см}^{-1}$	$\nu_{as}(\text{COO}^-)$ , $\text{см}^{-1}$	$\nu_s(\text{COO}^-)$ , $\text{см}^{-1}$	$\Delta\nu$ , $\text{см}^{-1}$	$\nu(\text{M-O})$ , $\text{см}^{-1}$	Тип координации
<b>4a</b>	Co	1727	1524, 1647	1454	72, 193	668	<b>а, в</b>
<b>4б</b>	Cu	1730	1612 шир.	1449	149	575	<b>б</b>
<b>5a</b>	Co	1732	1550, 1645	1456	94, 189	637	<b>а, в</b>
<b>5б</b>	Cu	1733	1564, 1623	1462	102, 161	573	<b>б, в</b>
<b>8a</b>	Co	1732	1574, 1650	1462	112, 188	637	<b>а, в</b>
<b>8б</b>	Cu	1732	1574, 1614	1455	119, 159	569	<b>б, в</b>
<b>9a</b>	Co	1732	1535, 1676	1438	97, 238	658	<b>а, в</b>
<b>9б</b>	Cu	1735	1562, 1619	1463	99, 156	564	<b>б, в</b>

На основании данных, приведенных в табл. 6 определены возможные типы координации ионов Co(II) и Cu(II) в гиперразветвленных полиэфиополикарбоксилатах:



где  $\text{X} = \text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,  $\text{CH=CH}$ ,  $\text{Y} = \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NO}_3^-$ .

Для уточнения узла координации иона Cu(II) с полимерными лигандами методом ЭПР были изучены порошковые образцы комплексов, отличающихся по содержанию ионов меди (рис. 5). Параметры спектров ЭПР представлены в табл. 7

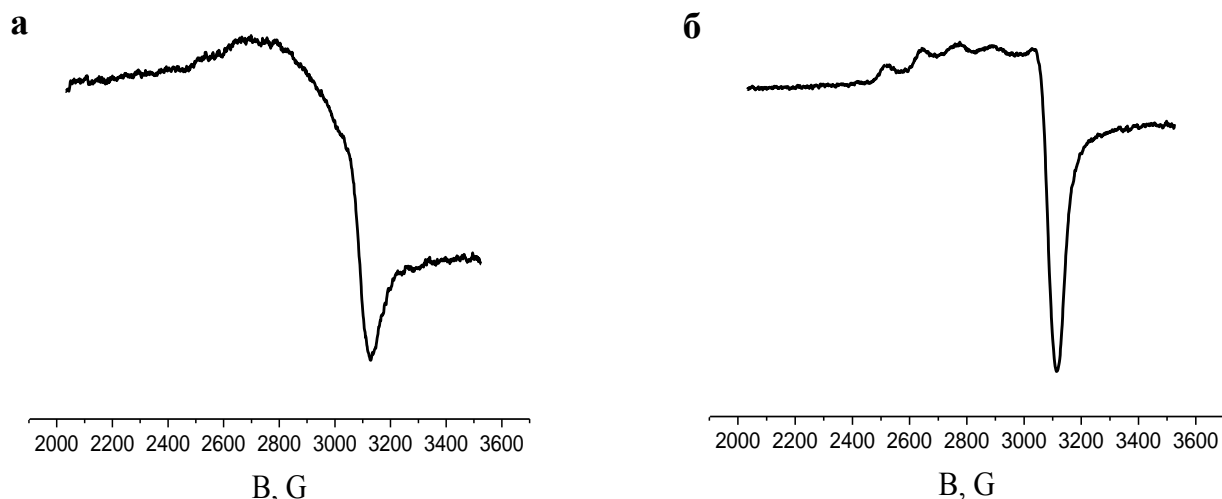


Рис. 5. Спектры ЭПР при комнатной температуре комплексов **46** (а) и **56** (б).

Таблица 7. Параметры спектров ЭПР порошков соединений **46** и **56**.

Соединение	$g_{  }$	$A_{  }$ , Гс	$g_{\perp}$	$A_{\perp}$ , Гс
<b>46</b>	2.081	123	2.373	15
<b>56</b>	2.090	121	2.380	15

Установлено, что ион Cu(II) во всех комплексах находится в составе аксиальносимметричной системы с координационным узлом CuO<sub>6</sub>, что согласуется с данными ИК спектроскопии. Для комплексов с меньшим количеством ионов меди наблюдается уширение линий сверхтонкой структуры. Это говорит о спиновом обмене между атомами меди в комплексе вследствие их близкого расположения в структуре макрокомплекса.

Сопоставление данных ИК, ЯМР спектроскопии и данных метода ЭПР позволили установить, что координационные полиэдры во всех гиперразветвленных металлокарбоксилатах кобальта (II) и меди (II) имеют октаэдрическую симметрию с монодентатной и хелатной координацией иона Co(II) (с. 13, структуры а, в) и бидентатно-мостиковой и хелатной координацией (с.13, структуры б, в) иона Cu(II) через кислород ионизированных карбоксильных групп. Состав координационного узла MO<sub>6</sub>. Достраивание координационной сферы до октаэдра осуществляется за счет молекул воды или нитрат-аниона.

**Устойчивость и состав комплексных форм полиядерных гиперразветвленных полиэфиополикарбоксилатов Co(II) и Cu(II) в растворе.** Рассчитаны состав и константы устойчивости значимых комплексных форм гиперразветвленных полиэфиополикарбоновых кислот второй генерации с двухзарядными ионами Co(II) и Cu(II) в 96%-ном ацетоне (табл. 8).

Таблица 8. Составы и значения логарифмов условных констант устойчивости гиперразветвленных полиэфиополикарбоксилатов Co(II) и Cu(II) в ацетоне на фоне 0.1 моль/л LiClO<sub>4</sub>;  $c_{M(II)}=2 \times 10^{-3} - 5 \times 10^{-2}$   $c_{HL}=1 \times 10^{-3}$  моль/л.

Лиганд	Cu(II)			Co(II)		
	$lg \beta'_n$	M:L	$\Delta\nu, \text{см}^{-1}$	$lg \beta'_n$	M:L	$\Delta\nu, \text{см}^{-1}$
<b>4</b>	15.31±0.14	12:1	148	13.72±0.21	12:1	96
<b>5</b>	13.60±0.40	8:1	100	16.73±0.30	14:1	98
	19.06±0.07	14:1	151			
<b>8</b>	17.35±0.25	6:1	99	14.61±0.51	6:1	95
	25.36±0.17	12:1	158	23.09±0.37	12:1	100

Наибольшей устойчивостью комплексы переходных металлов обладают в слабокислых и слабощелочных средах при pH=4.5-7.5. Выявлена большая устойчивость гиперразветвленных полиэфиополикарбоксилатов меди (II) по сравнению с поликарбоксилатами кобальта (II) того же состава, что согласуется с литературными данными для линейных поликислот и с положением металлов в ряду Ирвинга-Уильямса. Для оценки типа координации карбоксильных групп гиперразветвленных полиэфиополикарбоновых кислот использована ИК спектроскопия растворов, содержащих различные мольные соотношения металл : лиганд. Для комплексных форм кобальта (II) с гиперразветвленными полиэфиополикарбоновыми кислотами, содержащими фрагменты пропионовой и акриловой кислот, реализуется хелатная координация центрального атома в составах Co<sub>6</sub>L, Co<sub>12</sub>L, Co<sub>14</sub>L. Для гиперразветвленных полиэфиополикарбоксилатов меди (II) при увеличении концентрации ионов металла обнаружен эффект «карбоксилатного сдвига» с переходом от хелатной к бидентатно-мостиковой координации. Устойчивость полиядерных макрокомплексов кобальта (II) и меди (II) одного состава увеличивается при переходе от лиганда, содержащего фрагменты пропионовой кислоты, к лиганду с ненасыщенными кислотными фрагментами акриловой кислоты за счет участия кратной связи этенильного фрагмента в стабилизации комплексных форм в растворе.

Описана морфология поверхности и размер частиц металлокомплексов (рис. 6). Установлено, что частицы полиэфиополикарбоксилатов кобальта (II) имеют большие размеры (121 - 200 нм), чем частицы комплексов меди (II) (33-47 нм).

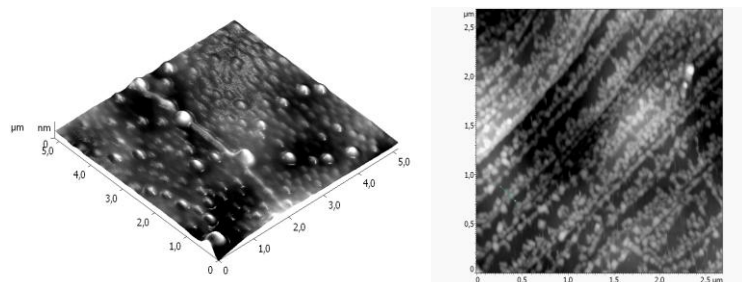


Рис.6. АСМ изображения частиц соединения **5a** (3D-изображение) и **5b** (2D-изображение).

В главе 4 обобщены результаты систематических исследований по биохимической активности гиперразветвленных полиэфиополиолов, полиэфиополикарбоновых кислот и полиэфиополикарбоксилатов кобальта (II) и меди (II) по отношению к индуцируемой аспарагиновой протеиназе *Candida albicans* (*SAP C.alb.*), определяющий уровень патогенности штаммов *Candida*. Максимальный эффект ингибирования наблюдается для гиперразветвленного полиэфиополиола **2** и полиэфиополикарбоновых кислот **4** и **5**. На основании данных табл. 9 максимальной ингибирующей активностью обладают металлокарбоксилаты Co(II) второй генерации, содержащие 12 (соединение **4a**) и 14 (соединение **5a**) фрагментов пропионовой кислоты.

Таблица 9. Каталитическая активность индуцируемой *SAP. C. alb* в присутствии гиперразветвленных полиэфиокарбоксилатов Co(II) и Cu(II) (n=5, p=0.95).

с, моль/л	$A_{SAP\ C. alb.}, \text{ мГ/л} \times \text{мин}$							
	4a	4b	5a	5b	8a	8b	9a	9b
0	0.78±0.05							
$1 \times 10^{-9}$	0.54±0.02	2.6±0.2	1.6±0.1	1.1±0.1	29.6±0.6	7.8±0.1	1.21±0.01	1.00±0.08
$5 \times 10^{-9}$	0.57±0.06	3.0±0.2	2.0±0.2	1.2±0.1	15.6±0.1	0.8±0.1	1.17±0.06	1.38±0.07
$1 \times 10^{-8}$	0.65±0.05	2.7±0.2	2.3±0.1	1.0±0.1	34.3±0.4	0.8±0.1	0.91±0.03	1.56±0.05
$5 \times 10^{-8}$	0.61±0.02	2.5±0.2	2.2±0.2	1.2±0.1	23.4±0.1	1.21±0.02	0.89±0.08	1.21±0.03
$1 \times 10^{-7}$	0.54±0.04	2.5±0.2	2.2±0.2	0.78±0.01	21.1±0.1	2.34±0.04	0.98±0.07	1.39±0.04
$5 \times 10^{-7}$	0.55±0.04	1.9±0.1	1.3±0.1	1.0±0.1	7.8±0.3	39.0±0.1	0.95±0.04	1.71±0.05
$1 \times 10^{-6}$	0.59±0.03	1.9±0.1	2.1±0.1	1.4±0.1	23.4±0.3	46.8±0.5	0.79±0.05	0.97±0.08
$5 \times 10^{-6}$	0.52±0.02	2.6±0.2	0.42±0.03	1.1±0.1	0	46.8±0.5	1.16±0.07	1.9±0.1
$1 \times 10^{-5}$	0.50±0.02	2.5±0.2	0.52±0.03	0.80±0.03	0	31.2±0.3	-	-
$5 \times 10^{-5}$	0.53±0.01	2.2±0.2	0	0	0	0	-	-
$1 \times 10^{-4}$	0.57±0.03	2.6±0.2	0	0	-	23.4±0.1	-	-
$5 \times 10^{-4}$	0.55±0.05	2.7±0.2	0	0	-	0	-	-
$1 \times 10^{-3}$	0.50±0.02	0.30±0.02	0	0	-	-	-	-

Диапазон ингибирования для комплексов Cu(II) меньше, чем для комплексов Co(II).



**Константы связывания полиэфиополикарбоксилата Co(II) с индуцируемой протеиназой *Candida albicans*.** Методом циклической вольтамперометрии на вращающемся дисковом электроде с обработкой данных в координатах Скэтчарда рассчитаны константы связывания в системах [Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> - SAP *C.alb.*] -  $K_A = (12.64 \pm 0.02) \times 10^3$  (моль/л)<sup>-1</sup> и [4a - SAP *C.alb.*] -  $K_{A1} = (150.08 \pm 0.15) \times 10^4$  (моль/л)<sup>-1</sup>,  $K_{A2} = (48.13 \pm 0.11) \times 10^3$  (моль/л)<sup>-1</sup>. Наличие двух участков при связывании полиэфиополикарбоксилата Co(II) с SAP *C.alb.* позволяет предполагать, что в данном случае во взаимодействии участвуют и металлоцентр, и активный центр фермента.

**Кинетические параметры ферментативного гидролиза гемоглобина в присутствии гиперразветвленных полиэфиополиолов, полиэфиополикарбоновых кислот и полиэфиополикарбоксилата Co(II)** представлены на примере гиперразветвленного полиэфиополиола 1, полиэфиополикарбоновой кислоты 4 и полиэфиополикарбоксилата кобальта 4a. По результатам кинетических исследований рассчитаны максимальная скорость ферментативной реакции ( $V_m$ ), кажущаяся константа Михаэлиса ( $K_m$ ) и константы активации и ингибирования в присутствии и отсутствие эффекторов (1, 4 и 4a).

Присутствие в фермент–субстратной системе полиэфиополиола Boltorn H20 (соединение 1) характеризуется двумя типами эффектов: эффектом *псевдоингибирования* с уменьшением сродства фермента к субстрату и увеличением максимальной скорости реакции и эффектом *двухпараметрически рассогласованной (бесконкурентной) активации* с ослаблением связи фермента с субстратом и увеличением как максимальной, так и начальной скоростей реакции во всем диапазоне концентраций субстрата. В присутствии 4 и 4a наблюдается эффект *двухпараметрически рассогласованного (бесконкурентного) ингибирования*. Этот тип эффекта характеризуется увеличением сродства фермента к субстрату при уменьшении максимальной скорости ферментативной реакции.

**Фунгицидная активность гиперразветвленных полиэфиополиолов, полиэфиополикарбоновых кислот и полиядерных металлокарбоксилатов Co(II) и Cu(II)** к некоторым штаммам *Candida* определена диско-диффузионным методом. Грибоустойчивость характеризовалась параметром «обрастание», показывающим степень обрастания диска, пропитанного контрольным соединением (культурой *Candida*). Максимальной фунгицидной активностью и грибоустойчивостью обладает комплекс Co(II) с полиэфиополиокислотой, содержащей 14 пропионатных фрагментов (5a). Следует отметить, что данное соединение одновременно обладает специфичностью и к культуре *Candida albicans*, и к родственным штаммам *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*. Полиядерный макрокомплекс 5a обладает большей фунгицидной активностью по сравнению с антимикотическим препаратом полиенового ряда «Нистатином». Соединение

**5a** также характеризуется фунгицидной активностью по отношению к плесневым грибам *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Rhodotorula mucilaginosa (rubra)*. Фунгицидная активность комплексов меди (II) меньше, но их специфичность выше: комплекс **4b** обладает фунгицидной активностью по отношению *Candida albicans* и *Candida parapsilosis*, а комплекс **5b** - по отношению к *Candida tropicalis*.

Полиэфирополикарбоксилат Co(II) третьей генерации (**9a**) обладает специфичной фунгицидной активностью по отношению к *Candida parapsilosis*.

Таким образом, полученные полиядерные комплексы Co(II) и Cu(II) с гиперразветвленными полиэфирокарбоксилатами Boltorn H могут быть использованы в качестве активного вещества антимикотических фармпрепаратов.

## ВЫВОДЫ

1. Синтезированы полиидентатные гиперразветвленные полиэфирополикарбоновые кислоты второй и третьей генераций, содержащие периферические фрагменты пропионовой или акриловой кислот. Степень функционализации понижается при использовании в синтезе малеинового ангидрида. Повышение генерации полиэфирополиола приводит к понижению степени функционализации в реакциях с янтарным ангидридом с 87.5% для полиэфирополиола второй генерации до 69% для полиэфирополиола третьей генерации.
2. Способность к депротонированию гиперразветвленных полиэфирополикарбоновых кислот уменьшается с ростом степени функционализации исходной платформы гиперразветвленного полиэфира, с ростом генерации и при переходе от полиэфирополикислот, содержащих фрагменты пропионовой кислоты, к полиэфирополикислотам с фрагментами акриловой кислоты.
3. Для полиэфирополикарбоновой кислоты второй генерации, содержащей 5 акрилатных фрагментов, ионизация происходит ступенчато с предварительным образованием ассоциатов в области  $pH=1-7$  состава  $(H_5L)_2$ ,  $(H_4L^-)_2(H_5L)_2$ ,  $(H_4L^-)(H_5L)$  и  $(H_4L^-)_2(H_5L)$ . Полиэфирополикарбоновая кислота второй генерации, содержащая 14 пропионатных фрагментов, в области  $pH=3-4$  образует один ассоциат состава  $(H_{13}L^-)(H_{14}L)$ . Ионизация происходит блочно с последовательным отщеплением двух протонов с каждого ветвления. Два кислотных фрагмента, находящиеся в линейном положении, не титруются.
4. Разработаны методики синтеза полиядерных металлокомплексов полиидентатных гиперразветвленных полиэфирополикарбоновых кислот второй и третьей генераций и получены металлополимерные комплексы с ионами Co(II) и Cu(II). Координационные полиэдры во всех гиперразветвленных металлокарбоксилатах кобальта (II) и меди (II) имеют

октаэдрическую симметрию с монодентатной и хелатной координацией иона  $\text{Co(II)}$  и бидентатно-мостиковой и хелатной координацией иона  $\text{Cu(II)}$  через атомы кислорода ионизированных карбоксильных групп.

5. Найдены состав и константы устойчивости полиядерных комплексов гиперразветвленных полиэфирополикарбоксилатов  $\text{Co(II)}$  и  $\text{Cu(II)}$  в растворе. Обнаружено возрастание устойчивости полиядерных макрокомплексов кобальта и меди одного состава при переходе от полиэфирополикислоты второй генерции, содержащей пропионатные фрагменты, к полиэфирополикислоте с акрилатными фрагментами. Для комплексных форм кобальта (II) с гиперразветвленными полиэфирополикарбоновыми кислотами в растворе реализуется хелатная координация центрального атома. В случае гиперразветвленных полиэфирокарбоксилатов меди (II) в растворе при увеличении концентрации ионов металла обнаружен эффект «карбоксилатного сдвига» с переходом от хелатной к бидентатно-мостиковой координации.
6. Показана принципиальная возможность использования гиперразветвленных полиэфирополиолов, полиэфирополикарбоновых кислот и полиядерных полиэфирополикарбоксилатов  $\text{Co(II)}$  и  $\text{Cu(II)}$  в управлении каталитической активностью индуцируемой аспарагиновой протеиназы *Candida albicans*. Максимальной ингибирующей активностью обладают гиперразветвленный полиэфирополиол третьей генерации, полиэфирополикарбоновые кислоты второй генерации, содержащие 12-14 фрагментов пропионовой кислоты и металлокарбоксилаты кобальта с гиперразветвленными предельными полиэфирополикарбоновыми кислотами второй генерации.
7. Максимальной фунгицидной активностью и грибоустойчивостью к культурам *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, плесневым грибам *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Rhodotorula mucilaginosa (rubra)* обладает полиэфирокарбоксилат  $\text{Co(II)}$  второй генерации, содержащий 14 координированных пропионатных фрагментов.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

1. Кутырева М.П. Полидентантная наноплатформа на основе гиперразветвленного полиола / М.П. Кутырева, Г.Ш. Усманова, Н.А. Улахович, Ф.Х. Каратаева, М.В. Резепова, Г.А. Кутырев // Журн. общ. химии.- 2009. - Т. 79, № 3. - С. 521-522.
2. Кутырева М.П. Биохимическая активность гиперразветвленного полиола Boltorn H20 и поликарбоксиBoltorn H20 по отношению к индуцируемой аспарагиновой протеиназе *Candida albicans* / М.П. Кутырева, Н.А. Улахович, Г.Ш. Усманова, Г.А. Кутырев, Н.И. Глушко, Е.В. Халдеева // Биомедицинская химия. - 2010. - Т. 56, вып. 5. - С. 603-610.

3. Кутырева М.П. Полиядерные комплексы Cu(II) с гиперразветвленными полиэфиркарбоксилатами / М.П. Кутырева, Н.А. Улахович, Г.Ш. Усманова, Г.А. Кутырев // Журн. общ. химии. - 2010. - Т. 80, № 4. - С. 625-628.
4. Кутырев Г.А. Амино- и карбоксильные производные гиперразветвленных полиэфиров как наноплатформы для полиядерных комплексов металлов / Г.А. Кутырев, А.Р. Гатаулина, М.П. Кутырева, Г.Ш. Усманова, Н.А. Улахович // Вестник Казанского технологического университета. - 2010. - Т. 12. - С. 428-436.
5. Улахович Н.А. Синтез и координационная активность наноразмерных полиэфиркарбоксилатов / Н.А. Улахович, М.П. Кутырева, С.С. Бабкина, Г.Ш. Усманова, Н.В. Нактормина, А.А. Ханнанов, Г.А. Кутырев // «Химия и экология. Развитие науки и образования». Сборник статей по материалам Международной научно-методической конференции. - 2010. - М.: Изд-во МГОУ. - С. 368-373.
6. Кутырева М.П. Характеристики мультилигандных платформ для извлечения катионов металлов / М.П. Кутырева, Н.А. Улахович, М.С. Старикова, А.Р. Мухаметзянова, Г.Ш. Усманова, Г.А. Кутырев, Л.К. Вилкова, Э.П. Медянцева // II Международный форум «Аналитика и Аналитики». - Тез. докл. - Воронеж, 2008. - С. 151.
7. Кутырева М.П. Биохимическая активность гиперразветвленного полиола BOLTORN, его производных и комплексных соединений / М.П. Кутырева, Л.К. Вилкова, Г.Ш. Усманова, Н.А. Улахович, Г.А. Кутырев // Всероссийская конференция с международным участием «Полифункциональные наноматериалы и нанотехнологии». - Тез. докл. - Томск, 2008. - С. 198.
8. Усманова Г.Ш. Мультилигандные наноплатформы на основе функционализированных гиперразветвленных полимеров // Всероссийская конференция с международным участием «Полифункциональные наноматериалы и нанотехнологии». - Тез. докл. - Томск, 2008. - С. 196.
9. Кутырева М.П. Полифункциональные нанолиганды на основе карбоксилированных гиперразветвленных полиолов Boltorn / М.П. Кутырева, Н.А. Улахович, Г.Ш. Усманова, Г.А. Кутырев, А.Р. Гатаулина, Ф.Х. Каратаева, М.В. Резепова // XXIV Международная Чугаевская конференция по координационной химии. - Тез. докл. Санкт-Петербург, 2009. - С. 95.
10. Усманова Г.Ш. Гиперразветвленные полиолы BOLTORN, их карбоксильные производные и координационные соединения как модуляторы ферментативного протеолиза / Г.Ш. Усманова, М.П. Кутырева, Н.В. Нактормина, Н.А. Улахович, Г.А. Кутырев // XVI Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем». - Тез. докл. - Яльчик, 2009. - С. 231.
11. Кутырева М.П. Синтез полидентатных наноплатформ на основе гиперразветвленных полиолов Boltorn "H" / М.П. Кутырева, Г.Ш. Усманова, Н.А. Улахович, Г.А. Кутырев, А.Р. Гатаулина // X Международная конференция по химии и физикохимии олигомеров. - Тез. докл. - Волгоград, 2009. - С. 316.

12. Кутырева М.П. Поликарбоксилированные наноплатформы на основе гиперразветвленного полиола Boltorn для извлечения и концентрирования ионов металлов / М.П. Кутырева, Н.А. Улахович, Э.П. Медянцева, Г.А. Кутырев, Г.Ш. Усманова, А.Р. Гатаулина // III Всероссийская конференция с международным участием "Аналитика России". - Тез.докл.- Краснодар, 2009. - С. 183.
13. Усманова Г.Ш. Новые полиядерные комплексы на основе гиперразветвленных полиэфиркарбоксилатов / Г.Ш. Усманова, А.А. Ханнанов // IX Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета "Материалы и технологии XXI века". - Тез. докл. - Казань, 2009. - С. 90.
14. Усманова Г.Ш. Нанолигады на основе полиэфирполиолов / Г.Ш. Усманова, П.О. Сидоров // IX Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета "Материалы и технологии XXI века".- Тез. докл.- Казань.- 2009. - С. 91.
15. Кутырева М.П. Ионизация многоосновных кислот на основе гиперразветвленных функционализированных полиэфиров / М.П. Кутырева, Ю.И. Сальников, Г.Ш. Усманова, Н.А. Улахович, А.А. Ханнанов, А.Р. Мухаметзянова // XVII Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем» - Тез. докл. - Яльчик, 2010. - С.118.
16. Ханнанов А.А. Новые макромолекулярные полидентатные лигады и координационные соединения на основе гиперразветвленных полиэфирполиолов / А.А. Ханнанов, Н.В. Нактормина, Г.Ш. Усманова, М.П. Кутырева // XX Российская молодежная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». - Тез. докл. - Екатеринбург, 2010. - С.479-480.
17. Улахович Н.А. Электрохимические реакции гиперразветвленных полиэфиркарбоксилатов и их комплексов с кобальтом (II) и медью (II) / Н.А. Улахович, Г.Ш. Усманова, М.П. Кутырева, П.О. Сидоров // XVII Собрание по электрохимии органических соединений с международным участием. - Тез. докл. - Тамбов, 2010. - С.44.